



国立医薬品食品衛生研究所(NIHS) 医薬安全科学部

NIHS 医薬品安全性情報 Vol.23 No.11 (2025/05/22)

目 次

各国規制機関情報

【カナダ Health Canada】

- フッ化ピリミジン系薬(全身投与):ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損患者における重度の有害反応2

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.46 No.1
 - Colchicine毒性に関与するリスク因子5

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.23 (2025) No.11 (05/22) R01

【カナダHealth Canada】

- フッ化ピリミジン系薬(全身投与):ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)欠損患者における重度の有害反応

Systemic fluoropyrimidines and severe toxicity in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency

Health Product InfoWatch – March 2025

通知日:2025/03/27

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2025.html#a2.1.1>

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2025/health-product-infowatch-march-2025.pdf>

◇概要

フッ化ピリミジン系薬(全身投与)は処方箋医薬品の薬剤クラスの1つであり、このクラスにはcapecitabine錠およびfluorouracil(5-fluorouracil)注射液が含まれる。カナダでは、フッ化ピリミジン系薬は単独で、または他の医薬品との併用で、さまざまな種類のがんの治療を適応として承認されている¹⁾。Capecitabine錠とfluorouracil注射液は強力な作用をもつ医薬品であり、がんの化学療法薬に熟練した医師のみが処方すべきである^{2,3)}。

フッ化ピリミジン系薬の使用に伴う重度の、生命を脅かす、または致死的な有害反応(口内炎、下痢、好中球減少症、神経毒性など)は、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)^A活性の欠損に起因するとみられている。DPDはcapecitabineとfluorouracilの代謝に関わる酵素の1つであり、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPYD)遺伝子によりコードされている。DPD活性の完全なまたはほぼ完全な欠損(DPD欠損)を引き起こすDPYD遺伝子上の特定の変異を有する患者は、重度の、生命を脅かす、または致死的な有害反応を発現するリスクが最も高いが、DPDの部分欠損を引き起こす特定のDPYDバリエントを有する患者では、重度の有害反応の発現リスクが高まることが示されている。Capecitabine錠またはfluorouracil注射液の使用は、DPD活性の完全な欠損(DPD完全欠損)を有することがわかっている患者では禁忌となっている。これらの患者ではどの用量も安全とみなされていないためである^{2,3)}。

Health Canadaは、capecitabine錠およびfluorouracil注射液による治療を行う前に、地域での検査体制および現行のガイドラインにもとづいてDPD欠損の検査の実施を検討するよう推奨している^{2,3)}。遺伝子型検査はDPD欠損の検査としてよく用いられている方法である。DPD活性の部分欠損～完全欠損に関連するのは主に4種類のDPYDバリエント(c.1905+1G>A, c.2846A>T, c.1679T>G, およびc.1236G>A [synonymous variant c.1129-5923C>G])であるが、これらのバリエントについてのエビ

^A dihydropyrimidine dehydrogenase

デンスは主としてヨーロッパ系の祖先をもつ患者をもとに確定されたものである。これらのバリエーションが有害反応予測に有用であるかは、他の民族または人種の集団では限定的と考えられる。というのは、他の民族・人種集団ではリスク上昇に関連する他のバリエーションの保有割合が高いと考えられるからである(アフリカ系患者でのc.557A>Gなど)。DPYD遺伝子型の検査方法は、特定のバリエーションを標的とした解析から、全コーディング領域のシーケンシングに至るまでさまざまである。患者によって(非ヨーロッパ系など)、標的遺伝子検査には通常含まれていないリスクバリエーションを保有していることがある⁴⁾。

Health Canadaは2019年1月1日～2025年2月5日に、DPD欠損患者において、フッ化ピリミジン系薬(全身投与)に伴うカナダ国内での重度の有害反応報告を10件(6件はcapecitabine錠, 4件はfluorouracil注射液に関連)受けている。この10件のうち、6件は致死転帰をたどった。6件の致死例のうち、1件は事前にDPYD遺伝子型検査を受けていたが、患者のDPD欠損を特定できなかった。後日、全ゲノムシーケンシングを行ったところ、DPYD遺伝子にバリエーションがあることが確認された。残りの5件の致死例では、入手可能な情報が限られていたため、DPYD遺伝子型検査で患者のDPD欠損を特定できなかったかどうかは確認できなかった。



◇医療従事者への重要なメッセージ^{2,3,4)}

- 医療従事者はDPD欠損に伴うリスクを認識すべきであり、治療に先立ち、重篤または生命を脅かす有害反応が発現する可能性があることを患者に伝えるべきである。Capecitabine錠の場合、重篤または生命を脅かす有害反応(口内炎、下痢、好中球減少症、神経毒性など)が発現した場合には同薬の服用を中止して直ちに医師の診察を受けるよう、患者に予め助言すべきである。Fluorouracil注射液の場合、このような重篤または生命を脅かす有害反応の徴候を患者が示した場合、fluorouracil注射液による治療を中止すべきである。
- Capecitabine錠およびfluorouracil注射液による治療の前に、地域での検査体制および現行のガイドラインにもとづいてDPD欠損検査の実施を検討すべきである。
- どの検査方法を用いるにしても、その方法の限界を理解することが重要である。DPD欠損を調べる遺伝子型検査の多くは特定のバリエーションを検出するための標的アッセイを用いる。非ヨーロッパ系など一部の患者は、遺伝子標的検査には通常含まれていないDPYDバリエーションを保有することがある。
- DPD欠損の有無が不明の患者、ならびに特定のDPYDバリエーションの検査で陰性であった患者では、生命を脅かす有害反応が急性過量投与様の症状として発現する可能性がある。グレード2～4^Bの急性有害反応が起こった場合、使用中の治療を直ちに中止しなければならない。観察された有害反応の発現、持続期間、および重症度に関する臨床的評価にもとづき、恒久的中止を検討すべきである。

^B グレード2は中等症、グレード3は重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かす症状ではない、グレード4は生命を脅かす症状。詳細は[Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) Version 5.0](#)を参照。(訳注)



医療従事者に対し、フッ化ピリミジン系薬との関連が疑われる有害反応はすべてCanada Vigilance Program^cに報告するよう促す。

Health Canadaは、潜在的な有害反応を特定・評価するため、カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様、フッ化ピリミジン系薬の安全性に関して引き続きモニターし、新たな健康リスクが特定された場合は、適正かつ時宜を得た措置を講じる予定である。

文 献

- 1) Salama S, Gallo-Hershberg D, Forbes L. Fluoropyrimidine treatment in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency: Guidance for Clinicians. *Cancer Care Ontario*. 2023 Apr. 1-18.
- 2) Sandoz Capecitabine (capecitabine) [product monograph]. Boucherville (QC): Sandoz Canada Inc.; 2021.
- 3) Fluorouracil Injection (fluorouracil) [product monograph]. Boucherville (QC): Sandoz Canada Inc.; 2024.
- 4) Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210-216. doi:10.1002/cpt.911

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】

[Vol.21 No.10\(2023/05/11\)](#)R02

「フッ化ピリミジン系薬(全身投与)に伴う有害事象発現でのジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)欠損の役割」

薬剤情報

©Capecitabine〔カペシタビン, ピリミジン代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
※フルオロウラシル(5-FU)のプロドラッグ

©Fluorouracil〔フルオロウラシル(JP), ピリミジン代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売 海外: 発売済

^c <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

Vol.23 (2025) No.11 (05/22) R02

【NZ MEDSAFE】

●Colchicine毒性に関与するリスク因子

Factors contributing to colchicine toxicity

Prescriber Update Vol.46 No.1

通知日:2025/03/06

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2025/Factors-contributing-to-colchicine-toxicity.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-46-No.1-March-2025.pdf>

◇重要なメッセージ

- Colchicineの治療指数^Dは狭く、治療用量域と毒性用量域が明確に分かれていない。Colchicine毒性による死亡率は高い。
- 腎障害、肝障害、高齢、および特定の医薬品は、colchicineの血漿中濃度を上昇させることがあり、有害作用を引き起こす場合がある。患者においてcolchicineの使用を開始および継続する際は、これらの因子を検討すること。
- Colchicine毒性の初期症状として、口腔および咽頭の灼熱感や痛みを伴う粘膜のただれがみられ、その後、重度の悪心、嘔吐、腹痛、血性下痢が発現する。
- Colchicine毒性の初期症状について患者によく伝えておくこと。これらの症状が発現した場合はcolchicineの使用を直ちに中止し、医療機関を受診するよう患者に予め助言すること。
- 致死的となり得る小児への曝露を防ぐために、colchicineを安全に保管および処分するよう患者によく伝えておくこと。



2024年12月に行われた医薬品有害反応委員会(MARC)^Eの会議において、colchicine毒性の症例報告2例について討議された。その結果MARCは、colchicineを処方する際に、併存疾患や併用薬の重要性について処方者の注意を促すよう勧告した。

本稿では、colchicineの血漿中濃度を上昇させて毒性を引き起こす可能性のある因子に焦点を当て、colchicine毒性の症状について概説する。

◇Colchicine毒性の徴候・症状

Colchicineの治療指数は狭く、治療用量域と毒性用量域が明確に分かれていない¹⁾。Colchicine毒性による死亡率は高い。

Colchicineの過量投与から消化管症状が発現するまでの潜伏期間は2～12時間である。毒性の初期の徴候は、口や咽頭の灼熱感や痛みを伴う粘膜のただれ、嚥下困難であり、その後、重度の悪心、

^D therapeutic index

^E Medicines Adverse Reactions Committee

嘔吐、腹痛、血性下痢が発現する²⁾。心毒性(トロポニン増加)も、摂取後のどの時点でも発症する可能性があり、予後は不良である。

多臓器不全は一般に、過量投与後24～72時間で発現し、一般的には中枢神経系毒性、骨髄抑制、肝細胞損傷、腎損傷、呼吸窮迫などが生じる。呼吸抑制、律動異常、心血管虚脱または敗血症を発現した結果、死亡することがある²⁾。

Colchicine毒性に対する特異的な解毒薬はない²⁾。国立中毒センター^Fでは、急性摂取時の管理について、可能であればcolchicineの摂取後2時間以内に、活性炭による体内吸収の阻害および全腸管洗浄を目指すよう助言している。それ以降は支持療法となる。顆粒球コロニー形成刺激因子製剤(G-CSF)^G(遺伝子組換え)は、colchicine誘発性好中球減少症が発現した場合には重症敗血症のリスクを低減すると考えられる³⁾。Colchicine過量投与の管理に関する助言を得るには、国立中毒センターに問い合わせること。

◇患者の併存疾患と併用薬がcolchicine毒性に関与

◇腎機能障害²⁾

Colchicineの摂取量のうち10～20%は尿中に排出されるため、腎機能障害はcolchicineのクリアランスを著しく低下させ、半減期が延長する。

患者のクレアチニンクリアランスにもとづいて、下記のように対応すること。

- ≤50 mL/分 — colchicineの用量を半分に減量
- ≤10 mL/分 — colchicineの使用は禁忌

◇肝機能障害²⁾

Colchicineは肝臓で代謝される。肝機能障害を有する患者では1回の用量または1日の総用量を減量するか、投与間隔を長くするよう検討すること。

Colchicineは、重度の肝機能障害を有する患者では禁忌である。

◇高齢患者

高齢患者では、加齢に伴う腎機能障害を有し、またcolchicineと相互作用を生じ得る複数の医薬品を使用している可能性がより高い(下記を参照)^{2,4)}。小柄で体重が軽い高齢患者(50 kg未満)、または腎機能障害もしくは肝機能障害のある高齢患者については、他の治療法を検討すること²⁾。

◇薬物間相互作用

Colchicineは薬剤排出トランスポーターであるP糖タンパク質(P-gp)の基質であり、チトクロームP450 3A4(CYP3A4)によって代謝される。ColchicineがP-gpまたはCYP3A4を阻害する医薬品とともに使用された場合、colchicineの血漿中濃度が上昇する可能性がある²⁾。

Colchicineと相互作用を生じ得る医薬品には以下のものがある⁵⁾:

^F National Poisons Centre

^G granulocyte-colony stimulating factor

- アゾール系抗真菌薬:itraconazole, fluconazole, ketoconazole
- マクロライド系抗菌薬:clarithromycin, roxithromycin, erythromycin
- カルシウムチャネル遮断薬:diltiazem, verapamil
- amiodarone
- ciclosporin

Colchicineは、腎機能障害や肝機能障害を有しており、かつP-gp阻害薬または強力なCYP3A4阻害薬を使用している患者においては禁忌である²⁾。

P-gp阻害薬または強力なCYP3A4阻害薬を使用しており、かつ腎機能および肝機能が正常な患者では、colchicineの用量を必要に応じて調整して、colchicineの有害作用が増加していないかモニターすること⁵⁾。

Colchicineの白血球減少作用および血小板減少作用は、血液疾患または骨髄抑制を引き起こす医薬品(抗炎症薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、carbamazepine, clozapine, methotrexate, 三環系抗うつ薬など)の併用または直近の使用によって増強されることがある。

Colchicineはまた、血液凝固を阻害する、または出血を引き起こす医薬品(抗凝固薬など)を使用している患者で、出血リスクを上昇させる可能性がある²⁾。

◇処方時の検討事項

Colchicineによる治療を開始および継続する際は、患者の腎機能、肝機能、年齢、および併用薬を調べること。

Colchicine毒性の初期症状について、患者によく伝えておくこと。消化管の副作用が発現した場合は、colchicineの使用を直ちに中止し、医療機関を受診するよう患者に予め助言すること^{2, 6)}。消化管症状が現れた場合は、次の治療開始まで少なくとも3日間空けること²⁾。

患者の理解不足(例えば、colchicineを痛風関連ではない急性疼痛に使用する、処方量以上のcolchicineを使用する等)は毒性のリスク因子となり得るため、colchicineをいつ、どのように使用するかについて患者に助言すること。また、小さい子供を持つ患者には、安全な保管方法と処分方法について助言すること⁷⁾。幼児のcolchicineの誤飲は危険である。必要に応じて、月1回の調剤を検討すること。

関連情報

◇医療従事者向け

- [検索サイト](#)でcolchicineのデータシートを参照すること
- Colchicineおよび医薬品の安全な保管に関する過去のPrescriber Updateの記事:
 - [Keeping patients informed about colchicine use](#) (2014年12月)
 - [Spotlight on colchicine](#) (2018年3月)
 - [Colchicine: Beware of toxicity and interactions](#) (2011年3月)
 - [Colchicine: painful insights from recent poisoning data in New Zealand](#) (2021年6月)

- [Medicine safety reminder: avoid unintentional poisoning in the home](#) (2024年3月)^H

◇消費者向け

- [痛風に使用される医薬品](#)に関する消費者向け情報リーフレット

文献および関連資料

- 1) Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. 2010. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clinical Toxicology* 48(5): 407-14. DOI: 10.3109/15563650.2010.495348 (accessed 14 January 2025).
- 2) Pharmacy Retailing (NZ) Limited t/a Healthcare Logistics. 2020. *Colgout New Zealand Data Sheet* November 2020.
URL: www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/Colgouttab.pdf (accessed 26 January 2025).
- 3) Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, et al. 1997. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Human & Experimental Toxicology* 16(4): 229–32. DOI: 10.1177/096032719701600413 (accessed 17 February 2025).
- 4) Hansten PD, Tan MS, Horn JR, et al. 2023. Colchicine drug interaction errors and misunderstandings: Recommendations for improved evidence-based management. *Drug Safety* 46(3): 223-42. DOI: 10.1007/s40264-022-01265-1 (accessed 14 January 2025).
- 5) New Zealand Formulary (NZF). 2024. *NZF v151: Interactions Checker* 1 December 2024. URL: nzf.org.nz (accessed 14 January 2025).
- 6) New Zealand Formulary (NZF). 2024. *NZF v151: Colchicine* 1 December 2024. URL: nzf.org.nz/nzf_5674 (accessed 17 January 2025).
- 7) Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, et al. 2024. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology* 63(4): 936–44.
DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead625> (accessed 17 February 2025).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

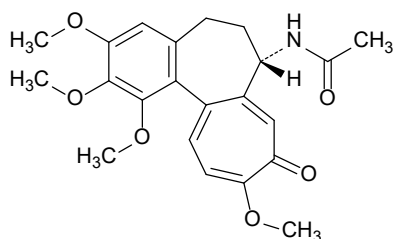
[Vol.7 No.19\(2009/09/17\)](#)R01

「Colchicine[‘Colcrys’]:FDAが初承認に伴い新たな安全性情報を通知」

^H [NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.10\(2024/05/09\)](#) R01「医薬品安全使用のための注意喚起—家庭内での偶発的中毒の防止」を参照。

薬剤情報

- ◎Colchicine〔コルヒチン(JP), 痛風治療薬, 家族性地中海熱治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Itraconazole〔イトラコナゾール(JP), トリアゾール系抗真菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fluconazole〔フルコナゾール(JP), トリアゾール系抗真菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ketoconazole〔ケトコナゾール(JP), トリアゾール系抗真菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clarithromycin〔クラリスロマイシン(JP), マクロライド(14 員環)系抗菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Roxithromycin〔ロキシスロマイシン(JP), マクロライド(14 員環)系抗菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Erythromycin〔エリスロマイシン, マクロライド(14 員環)系抗菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Diltiazem〔{ジルチアゼム塩酸塩, Diltiazem Hydrochloride} (JP), Ca 拮抗薬, 降圧薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Verapamil〔{ベラパミル塩酸塩, Verapamil Hydrochloride} (JP), Ca 拮抗薬, 不整脈・虚血性心疾患治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Amiodarone〔{アミオダロン塩酸塩, Amiodarone Hydrochloride} (JP), K チャネル遮断薬, 抗不整脈薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Cyclosporin〔シクロスポリン(JP), Cyclosporine(USAN), カルシニューリン阻害薬, 免疫抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Carbamazepine〔カルバマゼピン(JP), イミノスチルベン系薬, 抗けいれん薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clozapine〔クロザピン, MARTA, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Methotrexate〔メトトレキサート(JP), アミノプテリン誘導体, 葉酸代謝拮抗薬, 免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済



Colchicine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子